

THESIS

MUNICH

1965

DIE WIRKUNG VON NITROLINGUAL
UND INTENSAIN
AUF DAS
LUNGENBLUTVOLUMEN DES MENSCHEN

Oded Winter

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. med. W. SEITZ

DIE WIRKUNG VON NITROLINGUAL UND INTENSAIN AUF DAS
LUNGENBLUTVOLUMEN DES MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Oded Winter
aus Tel Aviv

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Professor Dr. H. HESS

Mitberichterstatter:

Professor Dr. W. SEITZ

Dekan:

Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 16.3.1965

ZUM ANDENKEN

EINLEITUNG

Die Medikamente, die auf das Herz wirken, haben auch eine Wirkung auf das Lungenblutvolumen, weil eine enge Korrelation zwischen dem Lungenblutvolumen und der Herztätigkeit besteht (9, 12, 22, 23, 24).

Diese Tatsache weist darauf hin, daß man immer vor Verabreichung dieser Medikamente auch ihre Wirkung auf das Lungenblutvolumen in Betracht ziehen muß, damit das Medikament seine Aufgabe erfüllt.

In dieser Arbeit haben wir geprüft, wie zwei Medikamente, die gegen Durchblutungsstörungen der Coronargefäße angewendet werden, auf das Lungenblutvolumen wirken. Diese Medikamente waren

- 1) Nitrolingual (Nitroglycerin), ein seit 1846 bei Angina pectoris-Anfall verwendetes Medikament und
- 2) Intensain (3 (-Diäthylamino-äthyl)-4-methyl-7-carbätoxy-methoxy-2-oxo-1, 2-chromen) hydrochlorid), das für Dauertherapie sämtlicher Durchblutungsstörungen des Herzmuskels Angina pectoris, Coronarsklerose und zur Behandlung des Herzinfarktes bestimmt ist.

Die Messungen des Lungenblutvolumens wurden mit Hilfe der röntgenologischen Methode nach H. HESS durchgeführt.

PHYSIOLOGIE DES LUNGENBLUTVOLUMENS

Die Lunge als Organ, das für den Gasaustausch des Blutes verantwortlich ist, enthält eine bestimmte Blutmenge, die Lungenblutvolumen genannt wird.

Das Lungenblutvolumen beträgt rund 1 Liter Blut (1).

Zwischen dem Lungenblutvolumen und dem Schlagvolumen des Herzens besteht eine enge Korrelation, und man kann den kleinen Kreislauf als funktionelle Einheit von Atmung und Kreislauf ansehen (3).

Das Lungenblutvolumen ist bestimmt durch die Schlagvolumina der Herzkammern, den arteriellen und venösen Druck im kleinen Kreislauf und die Strömung.

Jede Veränderung eines der drei Faktoren verursacht eine Veränderung im gesamten Lungenblutvolumen (9).

Während der Atmung kommt es in diesem System zu einem instabilen Zustand des Lungenblutvolumens. "A moment to moment unsteady state" (10). Durch Versuche hat man auch festgestellt, daß der Blutstrom die Arteria pulmonalis abhängig ist von der Arbeit des linken Ventrikels (11). Durch geringe Veränderungen des Gefäßquerschnittes der Lungenstrombahn oder bei Frequenzzunahme der Herzschläge kann der Blutzufluß zum linken Vorhof sofort erhöht werden.

Bei einer Steigerung des Herzminutenvolumens wird in den Lungengefäßen durch ihre große Dehnbarkeit ein größeres Blutvolumen aufgenommen (12).

Ein Faktor, der auf das Lungenblutvolumen Einfluß hat, ist die Senkung des O_2 -Druckes bzw. Erhöhung des CO_2 -Druckes in den Alveolen, der zur Zunahme des Strömungswiderstandes führt und zu einer anderen Verteilung des Blutes in der Lunge. Durch Eröffnung von Reservealveolen werden Reserve-Kapillaren eröffnet und die Lungendurchblutung gefördert (1).

Es ist fraglich, ob nur physikalische Regeln das Lungenblutvolumen bestimmen, oder ob das Lungenblutvolumen darüber hinaus durch das Nervensystem kontrolliert wird (2). Nach REIN-SCHNEIDER ist das Lungenblutvolumen durch das Nervensystem kontrolliert und beeinflusst. Wahrscheinlich besteht eine Korrelation zwischen den rein mechanischen, passiven Veränderungen und den nervösen, aktiven Veränderungen im Lungenblutvolumen.

Nach neuen Untersuchungen hat HEYERS in der Adventitia der Arteria pulmonalis einen "Glomus" gefunden. Dieser Glomus enthält hauptsächlich Nervenfasern des Parasympathicus und reguliert wahrscheinlich den Lungenkreislauf als Chemoreceptor. Der genaue Mechanismus ist noch unbekannt (29/30).

PATHOLOGIE DES LUNGENBLUTVOLUMENS

Das Lungenblutvolumen kann unter den verschiedensten Einflüssen eine wesentliche Änderung sowohl in Richtung der Vermehrung als auch der Verminderung erfahren.

1) Eine Lungenhyperämie kann aktiv oder passiv zustandekommen. Die aktive Hyperämie kommt als Begleiterscheinung aller Entzündungen in der Lunge vor. Zu passiver Hyperämie, d.h. zur Lungenstauung kommt es durch alle Herzstörungen, bei denen der Abfluß in das linke Herz behindert ist (5). Die häufigste Ursache der Lungenstauung sind die Mitrofehler, insbesondere die Mitralstenose. Lungenstauungen kommen aber auch bei Aortenfehlern vor, wenn infolge Nachlassens der Kraft des linken Ventrikels eine sehr mangelhafte Entleerung desselben in der Systole erfolgt und dadurch eine Rückstauung über den linken Vorhof in den Lungenkreislauf eintritt. Das gleiche gilt für jede anders verursachte myogene Dilatation des linken Ventrikels. Die schwerste Form der Lungenstauung ist das Lungenödem. Das Lungenödem kommt vorwiegend durch Insuffizienz des linken Ventrikels zustande. Darüber hinaus kann eine direkte Schädigung der Lungengefäße z.B. bei Intoxikationen herzunabhängig zum Lungenödem führen. Gegenstand der Diskussion ist es noch, ob ein Lungenödem auch ohne primäre Schädigung der Lungengefäße und ohne Versagen des linken Ventrikels zustandekommen kann. Eine solche Entstehung wird unter anderem für das Adrenalin-Lungenödem diskutiert.

2) Zu akuten Verminderungen des Lungenblutvolumens führt eine Lungenembolie vor allem, wenn sie in größeren Ästen der Arteria pulmonalis zum Strombahnhindernis wird. Auch im Kollaps kommt es akut zu einer erheblichen Verminderung des Lungenblutvolumens.

THEMASTELLUNG

Es ist Aufgabe der vorliegenden Arbeit, den Einfluß von zwei in der Herztherapie verwendeten Medikamenten auf das Lungenblutvolumen zu untersuchen, und zwar sollen die Untersuchungen nur den akuten Effekt dieser Substanz auf das Lungenblutvolumen des Menschen zeigen.

Die Medikamente, deren Wirkung auf das Lungenblutvolumen untersucht werden sollen, sind:

- 1) Nitrolingual, Firma G. Pohl-Boske, Chemisch-Pharmazeutische Fabrik, Hohenlockstedt/Holstein
- 2) Intensain, (3-(β -Diäthylamino-äthyl)-4-methyl-7-carbäthoxy-methoxy-2-oxo (1, 2 chromen-hydrochlorid)
Firma Casella-Riedel, Pharma GmbH,
Frankfurt am Main.

1) Die chemische Zusammensetzung und die pharmakologische Wirkung von Nitrolingual

Nitrolingual ist 0,0008 g Nitroglycerin in stabiler öliger Lösung in zerbeißbaren Gelantinekapseln. Die charakteristische Wirkung der Nitrite ist die Erweiterung der kleinen Blutgefäße (Arteriolen, Kapillaren und Venolen), wodurch es zum Anstieg der kapillaren Durchblutung und zur Verminderung des peripheren Widerstandes kommt. Schon eine Gabe von weniger als 2 mg Nitroglycerins zeigt eine Wirkung, die am Nagelbett beobachtet werden kann.

Die Nitrite wirken durch Entspannung der glatten Muskulatur. Wahrscheinlich scheint der Angriffspunkt nach der Ausgangslage variabel zu sein. Die schnelle Wirkung des Nitroglycerins auf den Angina-pectoris-Schmerz ist ein Beweis dafür, daß das Nitroglycerin durch Erweiterung der kleinen Blutgefäße und Verminderung des peripheren Widerstandes wirkt und nicht wie andere Stoffe, wie z.B. Intensain, die hauptsächlich die Coronararterien erweitern und deren Wirkung langsamer eintritt.

Man hat festgestellt, daß das Nitrit-Ion (NO_2) den Tonus der glatten Muskulatur senkt, die Kontraktionsfähigkeit der Muskulatur dagegen gleich bleibt (8, 15).

2) Die chemische Zusammensetzung und die pharmakologische Wirkung von Intensain

Das Intensain ist eine 3-(β -Diäthylamino-äthyl)-4-methyl-7-Carbäthoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromen) hydrochlorid.

Die Wirkungsweise des Intensains wurde durch zahlreiche Versuche geprüft (19, 20, 21).

Die Versuche wurden an Hunden gemacht, z. T. an Hunden mit offenem Thorax (19), z. T. an Hunden mit geschlossenem Thorax (20, 21). Die Ergebnisse dieser Versuche waren bei allen Autoren fast gleich.

Die Schlußfolgerungen sind:

a) Die coronarerweiternde Wirkung der Substanz setzt langsam ein, aber hält sehr lange an.

Nach Dosen von 2 - 3 mg/kg tritt im Verlauf von 10 - 20 Minuten eine maximale Coronardilatation ein und eine Erhöhung der Coronardurchblutung.

Die Erhöhung der Coronardurchblutung über den Ausgangswert dauert bei Gabe von 2 mg/kg bis ca. 90 Minuten bei intravenöser Applikation an.

b) Durch Gabe von Intensain wird der Sauerstoffbedarf des Herzens nicht gesteigert.

c) Die Sauerstoffsättigung des venösen Coronarblutes kann unter der Wirkung von Intensain bis auf mehr als 80% ansteigen. Die entsprechenden Werte des venösen Sauerstoffdruckes liegen zwischen 50 - 60 mm Hg. Die Substanz bewirkt somit eine erhebliche Verbesserung des Sauerstoffangebotes an das Herz.

d) Toxische Stoffwechseleffekte in Form von Cyaniden oder von Dinitrophenol-ähnlichen Wirkungen ließen sich durch Analysen der arterio-venösen Milchsäuredifferenz im Coronarblut und durch Messung der CO_2 -Produktion des Gesamtorganismus ausschließen.

e) Die hämodynamischen Nebenwirkungen von Intensain sind sehr gering. Es gibt keine wesentliche Blutdrucksenkung. Die Herzarbeit bleibt unter Intensain so gut wie unverändert.

f) Intensain hat die Tendenz, sowohl das Atemzeitvolumen als auch die Atemfrequenz ganz wenig zu steigern, aber nicht im Rahmen der therapeutischen Dosen.

Der Wirkungsmechanismus des Intensains beruht wahrscheinlich auf einem verlangsamten Abbau oder auf einer verlängerten Haftung eines für das Coronarsystem spezifischen Stoffes, des Sympathins (20).

METHODE ZUR FORTLAUFENDEN MESSUNG DER VERÄNDERUNGEN DES LUNGENBLUTVOLUMENS DES MENSCHEN

Die akuten Veränderungen des Lungenblutvolumens wurden mit einer Desingraphie-Methode untersucht, die H. HESS (22) in der Universitäts-Poliklinik, München entwickelt hat.

Die Methode beruht auf der Tatsache, daß eine Zunahme der Gesamtflüssigkeit in der Lunge mit einer Verminderung, eine Abnahme mit einer Steigerung der Röntgenstrahlendurchlässigkeit der Lunge einhergehen muß. Die Strahlendurchlässigkeit ist allerdings noch von einem zweiten Faktor bestimmt, den respiratorischen Schwankungen der Lunge, wobei inspiratorische Ausdehnung zur Erhöhung und expiratorische Verkleinerung zur Verminderung der Strahlendurchlässigkeit führt. Mit Hilfe einer Photozelle mit Sekundärelektronenvervielfacher (Photomultiplier) können kleinste Veränderungen der Röntgenstrahlendurchgängigkeit der Lunge in entsprechende elektrische Spannungsschwankungen umgesetzt werden. Wenn diese mit einer Gleichspannungs-Registriereinrichtung laufend aufgeschrieben werden, zeigen solche Kurven nicht nur die relativ frequenten rhythmischen Dichteschwankungen durch die Atmung und den Puls an, sondern auch die allmählichen Änderungen der Dichte durch Zu- und Abnahme des Lungenblutvolumens.

Die Photozellenanordnung des Versuchsgerätes hat nur eine Fläche von $2,5 \text{ cm}^2$ und ist mittels einer Spezialvorrichtung im Zentrum des Leuchtschirmes auf der dem Probanden zugewandten Seite beweglich angebracht. Sie wird am völlig ruhig auf dem Rücken liegenden Patienten auf einem hinteren Zwischenrippenraum eines Lungenmittel- oder -unterfeldes eingestellt und vom senkrecht einfallenden, möglichst streng auf die Photozelle eingeblendeten Röntgenlicht getroffen. Vor der Photozelle ist eine 6-stufige Eichvorrichtung angebracht, von der jede Stufe der Lichtabsorption von 1 ml Blut entspricht. Das Material der Eichstufe ist Plexiglas, dessen Strahlenabsorption gleich der des Blutes ist.

Abweichungen der Dichtekurve von der Mittellage können an der Eichkurve, die in jedem Versuch mitgeschrieben wird, in Milliliter Blut abgelesen werden.

Das System mißt nur die Dichteänderung in dem erfaßten Zylinder (Quaders), dessen Größe sich aus der Fläche der Photozelle ($2,5 \text{ cm}^2$) und dem Durchmesser der durchstrahlten Lungenpartie einfach errechnet. Unter der Voraussetzung, daß akute Blutvolumenveränderungen die Lunge gleichmäßig treffen und keine Änderung der Atemmittellage eintritt, können die an einem Lungenzylinder bekannter Größe gemessenen Veränderungen auf 1 Liter Lunge umgerechnet und in ml/% angegeben werden.

Wenn das Gesamtvolumen der Lunge bekannt wäre, könnte die Veränderung auch für die ganze Lunge errechnet werden. Auf Grund von Versuchen von H. HESS (22)

kann ein Näherungswert für das Lungenvolumen aus dem röntgenologischen Thoraxvolumen und einer Korrektur mit dem Faktor 0,559 errechnet werden.

Das röntgenologische Thoraxvolumen (24) ist das Produkt aus Fläche der Lungenfelder einschließlich des Herzfeldes (mit dem Radplanimeter auf einer Herzfernaufnahme gemessen) und der äußeren a. p. Durchmesser des Thorax (mit dem Beckenzirkel in Höhe des Ansatzes der 3. Rippe gemessen). Der Korrekturfaktor wurde an 23 Versuchspersonen ermittelt, bei denen das röntgenologische Thoraxvolumen in Inspiration und in Expiration zum gleichzeitig gemessenen Spirometerwert in Beziehung gesetzt wurde. Wenn sich in der Gleichung röntgenologisches Thoraxvolumen bei Inspiration $\cdot x =$ röntgenologisches Thoraxvolumen $\cdot x +$ Spirometerwert in ml in allen Versuchen annähernd gleiche Werte für x errechnet hätten, wurde das röntgenologische Thoraxvolumen korrigiert mit dem Faktor x , das tatsächliche Lungenvolumen ergeben. Aus dem Versuch von H. HESS errechnete sich für x ein Mittelwert von 0,558 bei einer Streuung von $\pm 0,0735$. Die verhältnismäßig große Streuung zeigt, daß mit dieser Methode die Lungengröße nur annähernd geschätzt werden kann. Aus diesem Grunde und weil das Lungenblutvolumen ohnehin eine relative Größe ist, erscheint es zweckmäßig, die mit der neuen Methode gemessenen Lungenblutvolumen-Änderungen in erster Linie in ml/%o ml Lunge (mlm %o) anzugeben.

Bei Durchführung der Untersuchungen kommt es zu keiner unerlaubten Strahlenbelastung, bei einem Durchleuchtungsstrom von 1 mA und 40 - 50 kV und der Verwendung eines Röhrenfilters äquivalent 20 mm Al wird das kleine Hautfeld in der Minute nur mit einer Strahlendosis von 0,8r belastet, bei länger dauernden Untersuchungen ist es jederzeit möglich, in größeren Intervallen jeweils nur wenige Sekunden zu messen und damit die Strahlendosis ausreichend niedrig zu halten.

Bei der Durchführung der Versuche muß die Versuchsperson ganz ruhig liegen, weil jede geringfügige Bewegung des Probanden oder Änderungen der Atemmittellage ebenfalls Dichteänderungen bewirken, die Anlaß zu Fehldeutungen sein können.

Die Versuche werden in Schräglage in leichter Kopfhochlage bei einem Winkel von 15 Grad durchgeführt, denn erfahrungsgemäß bleibt in dieser Lage das Lungenblutvolumen auch über lange Zeit konstant.

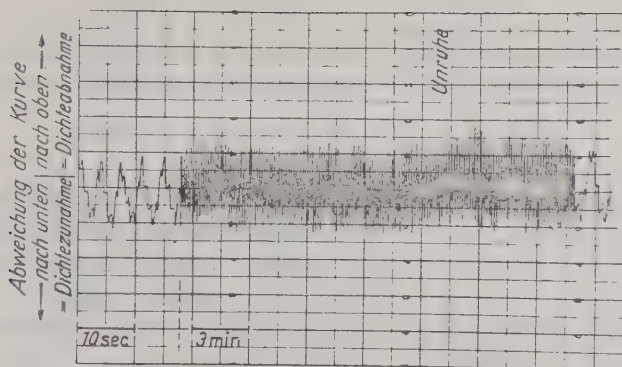


Abb. 1 Dichtekurve bei einer ruhigliegenden Versuchsperson. Versuchsdauer 21 min. Bei rascher Schreibung erkennt man in den durch die Atmung bedingten großen Ausschlägen deutlich die kleineren durch die Pulsation verursachten Dichteänderungen.

Im Vergleich zu anderen Methoden, die für die Messung des Lungenblutvolumens angewendet worden sind (2, 3, 4, 26, 27) ist diese Methode einfach und ermöglicht fortlaufende Bestimmungen von Veränderungen des Lungenblutvolumens.

VERSUCHSPERSONEN

Die Untersuchungen wurden an freiwilligen stationären oder ambulanten Patienten der Medizinischen Poliklinik der Universität München durchgeführt, die alle in einem ausreichend guten Allgemeinzustand waren. Die Patienten wurden über die Bedeutung und das unbedeutende Risiko der Untersuchungen, die sie freiwillig übernahmen, aufgeklärt. Intensain wurde an 2 Frauen und 7 Männern, Nitrolingual an 4 Frauen und 5 Männern geprüft.

ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN:

- 1) Bei 9 Versuchspersonen zeigten sich bei einer Gabe von 2 Kapseln Nitrolingua (= 0,0016 g Nitroglyzerin) die folgenden Veränderungen im Lungenblutvolumen:

Nr.	Alter und Geschl.	Diagnose	Dauer d. Vers. i. Min.	Anfang d. Ver- änderg. i. Min.	Dauer d. Ver- änderg. i. Min.	Menge der Ab- bzw. Zunahme
1	23 Jahre wbl.	Morbus Cushing	18	2, 25	6	-23 ml ‰
2	38 Jahre wbl.	Mastopathie	21	3	5, 25	-19, 2 "
3	35 Jahre ml.	Durchblutungs- störung im re. Bein	32, 5	8	5, 25	-22 "
4	69 Jahre ml.	Nephrose	13, 5	3, 75	5	-20 "
5	23 Jahre ml.	Hypogly- kämie	14, 25	5	6, 25	-22 "
6	63 Jahre ml.	Angina pect.	20, 25	3, 75	3	-37, 5 "
7	40 Jahre wbl.	Menorrhagie	15	2, 75	4, 5	-35 "
8	27 Jahre wbl.	Virus he- pathitis	20, 25	2, 25	3	-29 "
9	68 Jahre ml.	Diabetes	11, 25	1, 5	1, 5	-23 "

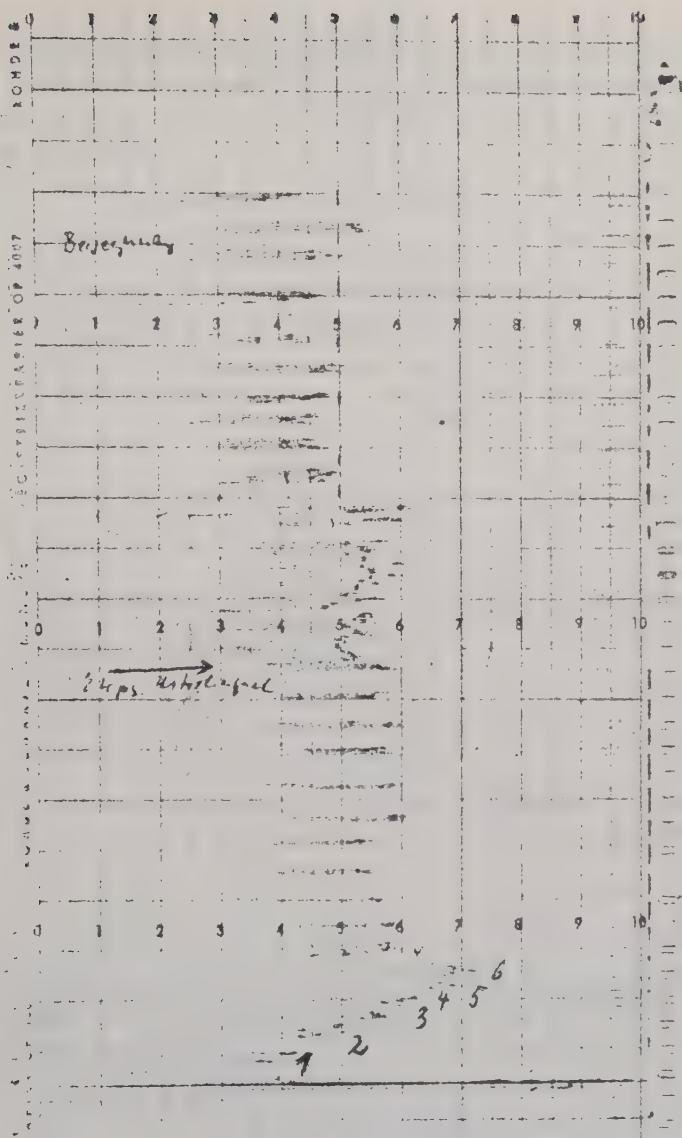


Abb. 2 Verlauf einer charakteristischen Dichtekurve unter der Wirkung von 0,0016 g Nitrolingual. Es ist deutlich, daß das Lungenblutvolumen nach Nitrolingualaufnahme sich verringert. Aus der Eichkurve und dem Thoraxdurchmesser im Meßbereich errechnet sich eine Lungenblutvolumenverminderung von 35 ml ‰.

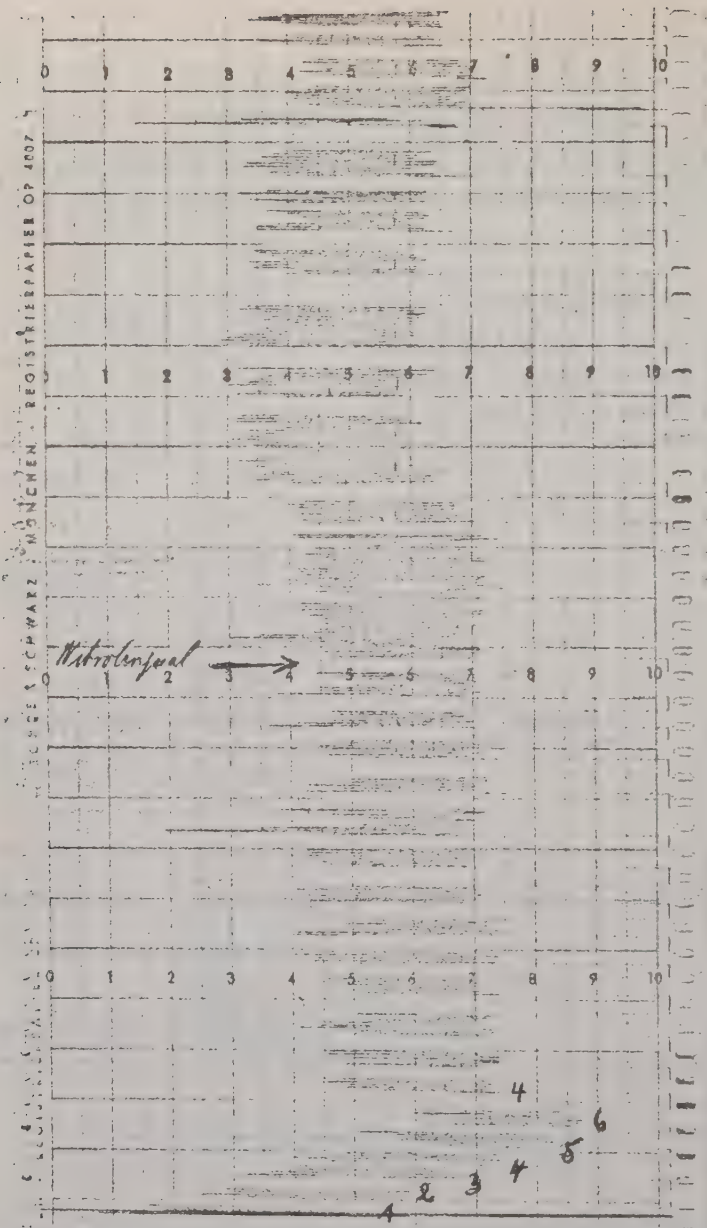


Abb. 3 Verlauf einer Dichtekurve unter der Wirkung von 0,0016 g Nitrolingual perolingual. Auch diese Kurve zeigt eine deutliche Abnahme des Lungenblutvolumens für die sich 23 ml %o errechneten.

Die Wirkung von Nitrolingual setzte im Durchschnitt nach 3,52 Minuten ein, erreichte ihr Maximum nach 6 Minuten und war nach 8 1/2 Minuten abgeklungen. Die durchschnittliche Abnahme bei unseren neun lungen- und herzgesunden Versuchspersonen betrug 25,5 ml ‰.

ml / 1000 ml

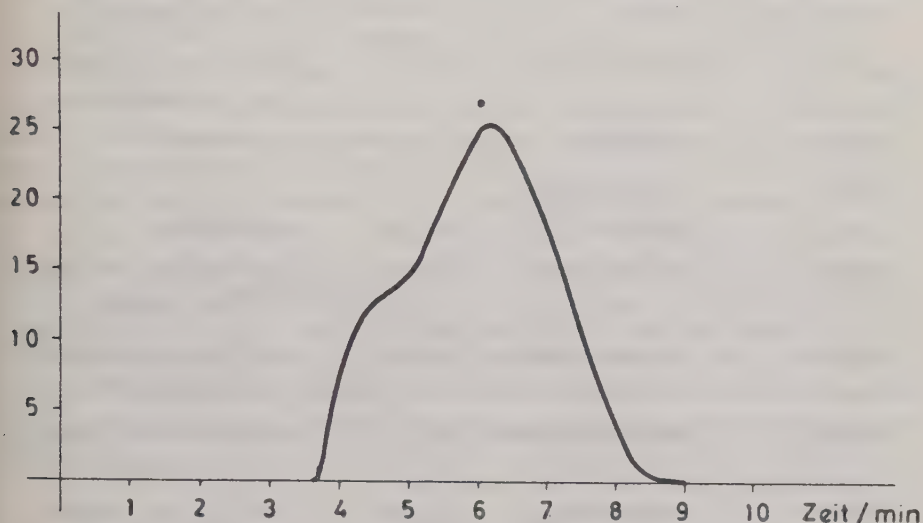


Abb. 4 Das Schema zeigt die durchschnittliche Abnahme des Lungenblutvolumens bei unseren neun Versuchspersonen im zeitlichen Abstand von der Nitrolingualaufnahme.

- 2) Bei neun Versuchspersonen zeigten sich nach einer Gabe von 40 mg Intensain intravenös folgende Veränderungen:

Nr.	Alter u. Geschlecht	Diagnose	Dauer d. Versuchs min.	Anfang und Art der Veränderung
1	49 Jahre	Adipositas	30	nach 4, 5 min. Neigung zu Abnahme
2	23 Jahre	Rheumatismus	45	nach 3 min. Neigung zu Zunahme
3	78 Jahre	Herzinfarkt	39, 75	unverändert
4	76 Jahre	Durchblutungs- störungen	35, 25	unverändert
5	60 Jahre	Rheumatismus	42	nach 4, 5 min. Neigung zu Zunahme
6	48 Jahre	Venenstauungen	45	nach 5, 25 min. Neigung zu Zunahme
7	55 Jahre	Renal Hypertonus	40, 5	nach 5, 25 min. Neigung zu Zunahme
8	70 Jahre	Lungenstauung	35, 25	nach 1, 5 min. Neigung zu Zunahme
9	43 Jahre		61, 5	nach 9 min. Neigung zu Zunahme

Bei keiner der neun Versuchspersonen ist es zu einer eindeutigen und wesentlichen Veränderung des Lungenblutvolumens in einer Richtung gekommen. Es zeigen vielmehr die über 30 bis 60 Minuten gehenden Versuche alle, daß es zwar zu geringen Dichteänderungen kommt, die aber keine einheitliche Tendenz zeigen.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE:

Die Versuche haben gezeigt, daß Nitrolingual eine eindeutige Wirkung auf das Lungenblutvolumen im Sinne einer immer reproduzierbaren Abnahme desselben hat.

Intensain dagegen verändert das Lungenblutvolumen auch über lange Zeit, kontrolliert nicht wesentlich und nicht in einer eindeutig erkennbaren Richtung. Bemerkenswert ist, daß Intensain ein nachweislich sehr potenter Coronardilatator ist, der aber im akuten Angina-pectoris-Anfall keine Wirksamkeit erkennen läßt. Umgekehrt ist Nitroglycerin, wenn überhaupt nur ein relativ schwacher Coronargefäßerweiterer, beseitigt aber innerhalb weniger Minuten den Angina pectoris-Schmerz. Aus dieser Tatsache ist mit Vorsicht zu schließen, daß nicht die Coronargefäßerweiterung der Mechanismus ist, über den ein Angina pectoris-Anfall kuptiert wird. Unsere Untersuchungsergebnisse legen den Gedanken nahe, daß die Nitroglycerin-Wirkung über eine Entlastung des Herzens durch ein vermindertes Blutangebot aus der Lunge zustande kommt. Das Nitroglycerin führt demnach zu einem flüchtigen Versacken des Blutes in der Peripherie und zur Verminderung des Lungenblutvolumens und damit des Herzschlagvolumens. Intensain hat diese lungenblutvolumenvermindernde Wirkung nicht, eine Tatsache, die nicht nur unsere Untersuchungen bestätigen, sondern die gut übereinstimmt mit den Versuchen von NITZ und PETZSCH (19), LOCHNER und HIRCHE (20), BRETSCHEIDER, EBERLEIN, KABUS, NILLE und REICHMANN (21). Alle diese Untersucher haben ihre Versuche aber an Hunden gemacht. Unsere Untersuchungen bestätigen diese Befunde für den Menschen.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde an 18 Versuchspersonen mit einer Methode, die eine fortlaufende quantitative Registrierung der Veränderungen des Lungenblutvolumens ermöglicht, der Effekt von Nitroglycerin und Intensain auf das Lungenblutvolumen geprüft. Es ergab sich unter dem Einfluß von Nitroglycerin eine immer reproduzierbare Verminderung des Lungenblutvolumens um durchschnittlich 25,5 ml ‰, während Intensain zu keiner wesentlichen und vor allem zu keiner gerichteten Lungenblutvolumenveränderung führte. Es wird zur Diskussion gestellt, ob die Wirkung von Nitroglycerin auf den Angina pectoris-Anfall nicht durch eine Verminderung der Herzarbeit bzw. des Herzschlagvolumens infolge Verminderung des Lungenblutvolumens und damit verringertem Bluteinstrom in das linke Herz erklärt werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS:

- 1) H. Rein und Schneider, "Physiologie des Menschen",
Springer-Verlag (1960), Seite 135-200
- 2) Bernardo A. Houssay, "Human Physiology"
McGrow-Hill-Book, Co (1955)
- 3) L. Heilmeyer, "Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie"
Gustav Fischer-Verlag (1961)
- 4) H. Dennig, "Lehrbuch der Inneren Medizin",
Georg Thieme-Verlag (1961)
- 5) L. Heilmeyer, "Lehrbuch der Inneren Medizin",
Springer-Verlag (1961), Seite 718 - 727
- 6) H. Hamperl, "Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen
Anatomie",
Springer-Verlag (1960)
- 7) F. Eichholtz, "Lehrbuch der Pharmakologie" (1951)
- 8) L. S. Goodman, A. Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics"
The McMillan Company 1956, Seite 730 - 743
- 9) W. R. Milnor, A. D. Jose, Ch. McGraff, "Pulmonary vascular volume
resistance and compliance in man",
Circulation 22, Seite 130 (1960)
- 10) A. Dubois, R. Marshall, "Measurements of Pulmonary capillary blood flow
and gas exchange throughout the respiratory cycle in man"
Journal of Clinical Investigation (1957), Seite 1566.
- 11) A. P. Fischman, G. M. Turino und M. Brandfanbrenner und A. Himmelstein;
"The effective pulmonary collateral blood flow in man".
Journal of Clin. Investigation 37, S. 1071-1076 (1958)
- 12) T. Sjöstrand, "Volume and distribution of blood and their significance in
regulation the circulation".
Physiological Review 33, Seite 202 (1963)
- 13) Lueth, Hanks
Arch. Int. Medicine 62 (1938)
- 14) G. Quitzon, "Die Therapie der Angina pectoris im Anfall"
Wiener Klin. Wochenschrift 73, S. 409 - 410 (1961)

- 15) R. Emich, "Nitroglycerin und das Angina pectoris Syndrom"
Wiener Med. Wochenschrift 35, S. 562 - 564 (1961)
- 16) O. U. Müller und K. Rarvik
British Heart Journal 3, S. 302 (1958)
- 17) H. Matzke, "Die Intervall-Behandlung der Angina pectoris mit Nitrodurat", München Med. Wochenschrift 47,
Seite 2299-2301 (1962)
- 18) S. Hoogerwerf, "Die Prophylaxe von Angina pectoris durch Nitroglycerin mit protahierter Wirkung".
Geneeskundige-Gids No. 39 (1961) (4) 200
- 19) R. E. Nitz und E. Petzsch, "3(β -Diäthylamino-äthyl)-4-Methyl-7-carbäthoxy-methoxy-2-oxo (1, 2 chromen), ein Präparat mit spezifischer und lang an-dauernder coronargefäßerweiternder Wirkung".
Pharmakologische Abteilung der Cassella-Farbwerke.
- 20) W. Lochner und H. J. Hirche, "Untersuchungen mit 3(β -Diäthylamino-äthyl)-4-Methyl-7-carbäthoxy-methoxy-2-oxo(1, 2 Chromen), einer neuen coronar-gefäßerweiternden Substanz"
Physiolog. Institut Med. Akademie, Düsseldorf
- 21) H. J. Brutschneider, H. J. Eberlein, H. N. Kabus, G. Nille und W. Reichman:
"Die Wirkungen von 3(β -Diäthylamino-äthyl-4-methyl-7-carbäthoxy-methoxy-2-oxo-(1, 2-chromen), eine selektiv coronarerweiternde Substanz auf Kreis-lauf, Atmung und Stoffwechsel.
Experimentelle Chirurgie des II. Chirurgischen Lehrstuhls,
Universität Köln.
- 22) H. Hess: "Fortlaufende quantitative Messungen akuter Veränderungen des Lungenblutvolumens beim Menschen".
Klinische Wochenschrift 43 (1962), Seite 1193 - 1196.
- 23) H. Hess: "Eine Methode zur fortlaufenden Registrierung der Veränderungen des Lungenblutvolumens beim Menschen".
Verhandlungen Deutsche Gesellschaft für Kreislaufforschung,
22. Tagung (1956), S. 297.
- 24) Hurtado A. und N. W. Fray: "Studies of total pulmonary capacity and its subdivisions correlation with physical and radiological measurements".
Journal of clin. Investigation 12, Seite 807 (1933)

- 25) R. E. Lapp, H. L. Andrewes: "Nuclear radiation physics".
Prentice-Hall Inc. Englewood cliffs, N.J. (1959).
- 26) H. Lagerlöf, L. Werko, H. Bucht und A. Holmgren:
"Separate determination of the blood volume of the right and left heart and the lungs in man with the aid of the Rye-injection method".
The Scand. J. of clinical and lab. investigation".
- 27) G. Liljestrand: "Chemical control of distribution of the pulmonary blood flow".
Acta physiologica Scand. 44, Seite 216 - 240 (1958)
- 28) B. Lewis, Lin and Noe: The measurements of pulmonary capillary blood volume and pulmonary membrane diffusing capacity in normal subjects, the effect exercise and position".
The Journal of clinical investigation 37 (1958)
Seite 1061 - 1070
- 29) Heyers, W., "Das Glomus Pulmonale" in Zentralblatt für Allgemeine Pathologie, Path. Monat 103 (1962)
- 30) Heyers, W.: "Weitere Untersuchungen über das Glomus pulmonale" in Zentralblatt Allg. Pathologie, Path. Monat 104 (1963).

Herrn Professor Dr. H. HESS von der Medizinischen Poliklinik der Universität München, auf dessen Veranlassung diese Arbeit entstand, bin ich für seine wohlwollende Betreuung zu großem Dank verpflichtet.

Dem Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik München, Professor Dr. W. SEITZ danke ich für die Übernahme des Korreferates.

LEBENS LAUF

Am 17.3.1937 wurde ich als Sohn des Schlossers Abraham Winter und seiner Frau Hana in Tel Aviv geboren.

Von 1943 bis 1951 besuchte ich in Richon - Le - Zion die Volksschule und anschließend von 1951 bis 1955 das Realgymnasium und erhielt dort das Reifezeugnis.

Von 1955 bis 1957 diente ich in der israelischen Armee.

Vom Wintersemester 1957 bis zum Sommersemester 1959 studierte ich an der hebräischen Universität in Jerusalem an der Naturwissenschaftlichen Fakultät.

Seit 1959 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München und bestand das Medizinische Staatsexamen im Winter 1964.

